

# EXTRACTO PURIFICADO DE CALAGUALA EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS EN COMPARACION CON PLACEBO, EN UN ENSAYO CLINICO CONTROLADO A DOBLE CIEGO

*Dr. Pedro Reniery Portillo Nuñez (1)*  
*Dr. Mario Valentin Mendoza M. (2)*

## RESUMEN

El extracto de los rizomas y las hojas del helecho polipodium leucotomos o Phlebodium decumanum, popularmente conocido como calaguala, ha sido tradicionalmente usado por los nativos de Honduras como un remedio contra varias enfermedades incluyendo varias afecciones cutáneas.

En el presente estudio se compara el efecto antipsoriático del extracto purificado de hojas de calaguala y un placebo en función del tiempo de tratamiento, la dosis mas adecuada, algunos efectos farmacodinámicos sobre el sistema cardiaco respiratorio y los efectos indeseables en humanos. Por otro lado se postulan hipótesis sobre el posible mecanismo de acción antipsoriático, entre ellos: la calaguala aumenta la síntesis y maduración del tejido colágeno, posee efectos proanabólicos en células y tejidos normales y por el contrario efectos antianabólicos en tejidos anormalmente hiperproliferativos, y en vista de su actividad de

aumentar la actividad de los linfocitos "T" supresores podría actuar como un regulador de los procesos de autoinmunidad que pueden ser parte importante en la patogénesis de la psoriasis.

En el presente estudio se demostró que los efectos antipsoriáticos de la calaguala son significativamente superiores a los del placebo y que no produjo efectos indeseables ni alteraciones en la farmacodinámica cardiorrespiratoria, convirtiéndose por tanto en un medicamento efectivo y seguro en el tratamiento de la psoriasis.

## INTRODUCCION

El helecho Polypodium leucotomos, perteneciente a la familia polypodiaceae, genero Polypodium o Phlebodium y especie leucotomos o decumanum, es nativo de Honduras y conocido popularmente como calaguala. La planta ha sido usada tradicionalmente por los nativos como un remedio contra varias enfermedades, incluyendo aquellas que afectan la piel.

En 1966 se preparo de los rizomas de la planta dos tipos de extractos (11): una fracción hidrosoluble (CF4) y una fracción liposoluble (CF3). Horvath et al (12) en 1967 usaron la mezcla de ambas fracciones (99o/o CF4 \* 1o/o CF3) con el nombre de la calagualina y posteriormente anapsos y demostraron que produce efectos anabólicos en diferentes tejidos y órganos de ratas in-vitro y un efecto antianabólico en células tumorales de ratas y de

- 
- 1) Investigador Clínico Centro de Investigación y Desarrollo. Industrias Químicas Conrad, S. de R. L.  
~ Profesor de Farmacológica y Terapéutica Clínica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.
  - 2) Investigador Clínico Centro de Investigación y Desarrollo. Industrias Químicas Conrad, S. de R. L.

humanos in vivo y sugirieron una propiedad citotática de la mezcla. En otros estudios (9, 10) se reporto que la misma mezcla y la fracción hidrosoluble (CF4) por si sola producen un efecto favorable sobre el crecimiento y maduración del tejido colágeno, lo cual indica un efecto anabólico sobre dicho tejido.

Considerando los hallazgos arriba mencionados y el hecho que la psoriasis es un proceso hiperproliferativo que también presenta algunas alteraciones bioquímicas similares a enfermedades del colágeno (9), Corrales Padilla et al (6,7,8) usando la mezcla antes mencionada encontraron efectos beneficiosos en el tratamiento de la psoriasis.

El helecho calaguala normalmente crece como epífito de las palmáceas: el corozo y la palma, pero a partir del año de 1975 se desarrollaron métodos de cultivo adaptando el helecho a crecer en la tierra y bajo condiciones controladas que aseguran el aporte de una materia prima genéticamente uniforme. Desde entonces el extracto se prepara de las hojas en vez del rizoma ya que este último vuelve a producir follaje que es reutilizado, evitándose así el riesgo de extinguir esta variedad de helechos.

El extracto obtenido de las hojas no difiere del preparado de los rizomas en lo que respecta a su toxicología y efectos farmacodinámicos en animales de experimentación.

Además Corrales Padilla et al (artículo en vías de publicación) en un estudio clínico demostraron las propiedades antipsoriáticas del extracto de las hojas.

El presente estudio clínico tiene como finalidad determinar en forma detallada la actividad antipsoriática del extracto purificado de las hojas en función del tiempo de tratamiento, la dosis mas adecuada, sus efectos sobre la presión arterial, el pulso y el peso corporal y los efectos indeseables.

## METODOLOGIA

### DISEÑO EXPERIMENTAL Y SELECCION DE PACIENTES.

Se formaron dos grupos de estudio con 46 pacientes cada uno. Los pacientes fueron de ambos sexos y de 15 a 70 años de edad, con psoriasis activa de diversos tipos y de todo grado de severidad; el diagnóstico se confirmó mediante biopsia de piel. Los pacientes que estaban recibiendo algún tratamiento antipsoriático lo descontinuaron por lo menos treinta días antes de ingresar al estudio.

Los pacientes fueron informados sobre el proceso del experimento y quienes aceptaron participar dieron su consentimiento por escrito; luego fueron sometidos a examen clínico completo y se les cito a control cada mes. Se tomaron fotografías de las lesiones al ingresar y en cada visita mensual a fin de poder estudiar la evolución de la enfermedad. Al tomar las fotografías se tuvo el cuidado de mantener constantes distancias, iluminación, velocidad, foco y tipo de película. Se excluyeron aquellas personas que padecían de enfermedades cardíacas, hepáticas, renales o con problemas de absorción intestinal, también quienes estaban en tratamiento con drogas que se conoce producen interacciones medicamentosas frecuentes, tales como anticoagulantes orales, hipoglicemiantes orales, contraceptivos orales y barbitúricos. También se excluyeron mujeres embarazadas y propensas a quedar preñadas.

El estudio fue a doble ciego, tipo cruzado, los pacientes fueron azarizados usando tablas de números aleatorios y actuaron como su propio control ya que efectuaron ciclos placebo-calaguala y calaguala-placebo según resultara al azar. La azarización se efectuó en lotes de 10 pacientes hasta llegar a 40 y un lote de 6 hasta completar 46 pacientes. Este procedimiento de azarización permitió dos grupos de estudio con igual número de pacientes: 46 por grupo (total 92), (véase Bradford Hill (3)). Las claves de azarización usando las letras X y Y quedaron en sobres cerrados en poder de personal no medico que no intervino en el ensayo. Los pacientes que por algún motivo se retiraron del estudio fueron sustituidos con pacientes nuevos asignándoseles el ciclo de tratamiento correspondiente al paciente retirado según la azarización.

Se registró la distribución de los pacientes según el sexo, edad, duración de la psoriasis- y tratamientos previos (cuadro No. 1).

CUADRO No. 1

Distribución de los pacientes psoriáticos según sexo, edad, duración de la enfermedad y tratamientos previos.

| SEXO<br>Nº DE<br>PACIENTES | EDAD<br>PROMEDIO<br>(AÑOS) | DURACION<br>PROMEDIO<br>ENFERMEDAD<br>(AÑOS) | TRATAMIENTOS PREVIOS |             |                       |           |                        |         |             |
|----------------------------|----------------------------|--|----------------------|-------------|-----------------------|-----------|------------------------|---------|-------------|
|                            |                            |  | Esteroidea           | Metotrexato | Alquitran<br>de hulla | Promedios | Salicilatos<br>Tópicos | Ninguno | Desconocido |
| MASCULINO<br>21            | 39.0                       | 7  | 14                   | 5           | 1                     | 1         | 1                      | 5       | 1           |
| FEMENINO                   | 31.4                       | 8  | 30                   | 4           | 1                     | 0         | 1                      | 4       | 1           |
| TOTAL<br>46                | TOTAL                      |  | 34                   | 9           | 2                     | 1         | 2                      | 9       | 2           |

#### MEDICACION Y DOSIS.

Las medicinas bajo estudio se administraron vía oral en capsulas de gelatina de idéntico tamaño, forma y color. La duración del tratamiento fue de 6 meses con cada sustancia. Las capsulas de la medicina activa contienen 100 miligramos de extracto de calaguala, calculado en base al peso de sólidos totales secos de las hojas en proporción de 99o/o de la fracción hidrosoluble (CF4) y 1o/o de la fracción liposoluble (CF3). Ambas fracciones se preparan del polvo seco de las hojas pasado por agua a 50 grados centígrados para extraer la fracción hidrosoluble (CF4) y mediante el uso de un solvente orgánico para obtener la fracción liposoluble (CPS) después sigue el proceso de purificación de extracto, concentración y standarización por métodos gravimétricos, espectrofotométricos y cromatografía. Además se realiza un control complementario de calidad de tipo biológico en ratas anestesiadas, en el cual la administración endovenosa de 100 mg de CF4 por Kg de peso debe producir una disminución de la presión arterial a valores standarizados preestablecidos, dentro de un **límite** de confiabilidad estadístico menor de dos desviaciones standares del promedio.

La formulación farmacéutica completa de las capsulas de calaguala es la siguiente:

Extracto de Calaguala (99o/o CF4 \* 1o/o CF3)- 100mgs(35o/o)

- Almidón— 182 mgs (64o/o).
- Estearato de magnesio — 2.85 mgs (1o/o).

Las capsulas de placebo contienen solamente los excipientes:  
almidón y estearato de magnesio.

Los pacientes iniciaron el tratamiento con una capsula de extracto de calaguala o placebo (según el azar) cuatro veces al día. Después del primer mes la dosis se modifico de acuerdo al siguiente esquema: Si la psoriasis permaneció estacionaria o empeoro, se agregaron dos capsulas a la dosis diaria durante el segundo mes, si con esa dosis la psoriasis continuo sin mejorar o empeoro, se agregaron dos cápsulas mas al día durante los siguientes meses, totalizando ocho capsulas diarias que fué la dosis máxima usada en el ensayo. Cuando al primer mes de tratamiento los pacientes mejoraron, la dosis se mantuvo igual (4 capsulas diarias). Cuando la dosis había sido aumentada a mas de cuatro capsulas diarias y luego el paciente erapezó a mejorar la dosis se redujo de dos en dos capsulas cada mes hasta llegar a la dosis mínima de cuatro capsulas por día.

#### DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD TERAPEUTICA

El efecto terapéutico se estudio mediante el uso de diapositivas fotográficas comparando el estado de las lesiones iniciales con el estado de las lesiones en los meses siguientes. Por cada paciente se usó como referencia el área cutánea mas afectada y se aplicaron como indicadores los principales signos cutáneos de la psoriasis: eritema, infiltración y descamación en la forma siguiente;

- a) Criterios de empeoramiento: Aumento de eritema, infiltración y descamación; aumento de la superficie de piel afectada; reactivación de lesiones viejas; aparición de lesiones nuevas y eritrodermia.
- b) Criterios de mejoría. Disminución de eritema, infiltración y descamación; disminución de la superficie de piel afectada y desaparición de las lesiones.

Usando estos criterios se diseño una escala ordinal de categorías y puntajes que permitió determinar

la evolución de la enfermedad en el sentido de mejoría o empeoramiento (cuadro 2) y hacer los siguientes análisis:

1. El médico determinó el número de pacientes que corresponden a cada categoría y así se analizó la evolución mensual de la psoriasis bajo ambos tratamientos y comparándolos entre sí mes a mes.
2. Se tomó la opinión del paciente sobre el estado de la psoriasis cada mes en comparación con el mes previo. Sus respuestas fueron agrupadas en tres categorías: peor, igual, mejor.

**CUADRO No. 2**

Categorías y puntajes para determinar la evolución de la psoriasis.

| CATEGORIA                               | PUNTAJE |
|---|---------|
| Notable Mejoría<br>ausencia de lesiones | 2       |
| Ligera o moderada mejoría               | 1       |
| Ningún cambio                           | 0       |
| Ligero o moderado empeoramiento         | 1       |
| Notable empeoramiento<br>o eritrodermia | 2       |

#### DETERMINACIÓN DE EFECTOS INDESEABLES FARMACODINAMICA Y DOSIS

Los efectos indeseables fueron investigados según lo reportado por el paciente en respuesta a preguntas no dirigidas, por ejemplo: <Le causa alguna molestia la medicación?. Se llevó un registro de los signos y síntomas que informó el paciente y se categorizaron en ausente, leve, moderado y severo

Por otro lado se estudió el efecto de la calaguala sobre la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el peso corporal mensual.

La dosis más adecuada se determinó en base al consumo de capsulas necesarias para inducir mejoría. Para ello se registró el número de pacientes que necesitaron 4, 6 u 8 capsulas de ambas medicinas.

#### RESULTADOS

En el cuadro 1 se presenta la lista de pacientes y su distribución según edad, sexo, tiempo de padecer la enfermedad y tratamientos previos. Puede notarse que la mayoría de los pacientes padecen la enfermedad desde hace 7 y 8 años y el tratamiento más usado fue con corticosteroides; nueve pacientes no habían recibido ningún tipo de tratamiento.

En el cuadro 3 se presentan los pacientes retirados del estudio, la mayoría de ellos se ausentaron porque no experimentaron mejoría, 6 de ellos mientras recibían placebo y 2 calaguala. Es de hacer notar que ningún paciente abandonó el tratamiento por efectos indeseables.

**CUADRO No. 3**

Pacientes retirados de estudio

| MOTIVO DEL RETIRO                | No. DE PACIENTES | TRATAMIENTO QUE RECIBIA  |                             |
|----------------------------------|------------------|--------------------------|-----------------------------|
|                                  |                  | PLACEBO<br>(No. de Ptes) | CALAGUALA<br>(No. de Ptes.) |
| No mejoría                       | 8                | 6                        | 2                           |
| No pudieron asistir regularmente | 3                | 1                        | 2                           |
| Desconocido                      | 2                | 1                        | 1                           |
| Embarazo                         | 1                | 1                        | 0                           |
| Efectos indeseables              | 0                | 0                        | 0                           |
| <b>TOTAL</b>                     | <b>14</b>        | <b>9</b>                 | <b>5</b>                    |

#### RESULTADOS SOBRE ACTIVIDAD ANTIPSORIÁTICA

- 1) Evaluación por el Médico.

En los cuadros 4 y 5 se presentan los resultados sobre el número de pacientes que en cada mes de tratamiento mejoraron o empeoraron.

la evolución de la enfermedad en el sentido de mejoría o empeoramiento (cuadro 2) y hacer los siguientes análisis:

1. El médico determinó el número de pacientes que corresponden a cada categoría y así se analizó la evolución mensual de la psoriasis bajo ambos tratamientos y comparándolos entre sí mes a mes.
2. Se tomó la opinión del paciente sobre el estado de la psoriasis cada mes en comparación con el mes previo. Sus respuestas fueron agrupadas en tres categorías: peor, igual, mejor.

**CUADRO No. 2**

Categorías y puntajes para determinar la evolución de la psoriasis.

| CATEGORIA                               | PUNTAJE |
|---|---------|
| Notable Mejoría<br>ausencia de lesiones | 2       |
| Ligera o moderada mejoría               | 1       |
| Ningún cambio                           | 0       |
| Ligero o moderado empeoramiento         | 1       |
| Notable empeoramiento<br>o eritrodermia | 2       |

#### DE TERMINACION DE EFECTOS INDESEABLES FARMACODINAMICA Y DOSIS

Los efectos indeseables fueron investigados según lo reportado por el paciente en respuesta a preguntas no dirigidas, por ejemplo: <Le causa alguna molestia la medicina?. Se llevó un registro de los signos y síntomas que informó el paciente y se categorizaron en ausente, leve, moderado y severo.

Por otro lado se estudió el efecto de la calaguala sobre la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el peso corporal mensualmente.

La dosis más adecuada se determinó en base al consumo de capsulas necesarias para inducir mejoría. Para ello se registró el número de pacientes que necesitaron 4, 6 u 8 capsulas de ambas medicinas.

### RESULTADOS

En el cuadro 1 se presenta la lista de pacientes y su distribución según edad, sexo, tiempo de padecer la enfermedad y tratamientos previos. Puede notarse que la mayoría de los pacientes padecen la enfermedad desde hace 7 y 8 años y el tratamiento más usado fue con corticosteroides; nueve pacientes no habían recibido ningún tipo de tratamiento.

En el cuadro 3 se presentan los pacientes retirados del estudio, la mayoría de ellos se ausentaron porque no experimentaron mejoría, 6 de ellos mientras recibían placebo y 2 calaguala. Es de hacer notar que ningún paciente abandonó el tratamiento por efectos indeseables.

**CUADRO No. 3**

Pacientes retirados de estudio

| MOTIVO DEL RETIRO                | No. DE PACIENTES | TRATAMIENTO QUE RECIBIA  |                             |
|----------------------------------|------------------|--------------------------|-----------------------------|
|                                  |                  | PLACEBO<br>(No. de Ptes) | CALAGUALA<br>(No. de Ptes.) |
| No mejoría                       | 8                | 6                        | 2                           |
| No pudieron asistir regularmente | 3                | 1                        | 2                           |
| Desconocido                      | 2                | 1                        | 1                           |
| Embarazo                         | 1                | 1                        | 0                           |
| Efectos indeseables              | 0                | 0                        | 0                           |
| <b>TOTAL</b>                     | <b>14</b>        | <b>9</b>                 | <b>5</b>                    |

#### RESULTADOS SOBRE ACTIVIDAD ANTIPSORIATICA

- 1) Evaluación por el Médico.

En los cuadros 4 y 5 se presentan los resultados sobre el número de pacientes que en cada mes de tratamiento mejoraron o empeoraron.

CUADRO No. 4

Resultados de la evaluación por el Médico sobre la evolución mensual de los pacientes psoriáticos en ambos tratamientos\*.

| Evolución de la psoriasis (categoría y puntaje). | CALAGUALA<br>Meses / Nos. Pacientes |     |     |     |     |     | PLACEBO<br>Meses / Nos. Pacientes |     |     |     |     |     |
|--|-------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
|  | 1o.                                 | 2o. | 3o. | 4o. | 5o. | 6o. | 1o.                               | 2o. | 3o. | 4o. | 5o. | 6o. |
| Notable mejoría a ausencia lesiones (* 2).       | 19                                  | 20  | 23  | 20  | 21  | 21  | 3                                 | 5   | 6   | 3   | 1   | 0   |
| Ligera a moderada mejoría (* 1)                  | 10                                  | 9   | 10  | 9   | 9   | 11  | 3                                 | 4   | 6   | 4   | 2   | 0   |
| Ningún cambio (0)                                | 10                                  | 9   | 8   | 13  | 10  | 12  | 19                                | 23  | 17  | 22  | 26  | 30  |
| Ligero a moderado empeoramiento (- 1)            | 5                                   | 6   | 4   | 3   | 4   | 1   | 12                                | 7   | 9   | 10  | 11  | 9   |
| Notable empeoramiento eritrodérmis (- 2).        | 2                                   | 2   | 1   | 1   | 2   | 1   | 9                                 | 7   | 8   | 7   | 6   | 7   |

\* La probabilidad estadística de la diferencia entre el efecto de calaguala y placebo comparado mes a mes es  $p < 0.05$ ,  $X^2$ , "A Test of Order in Proportions". (3).

Los resultados muestran claramente que un mayor número de pacientes mejoraron con calaguala en comparación con placebo, y un menor número de pacientes empeoraron con calaguala en comparación con placebo. El efecto beneficioso con calaguala (cuadro 4) se inició el primer mes de tratamiento; la mejoría aumentó, alcanzó el máximo al tercer mes y se mantiene estable hasta el sexto y último mes de tratamiento. Mientras que con placebo se obtuvo un efecto ligeramente beneficioso al tercer mes de tratamiento pero a partir del cuarto mes los pacientes empeoraron gradualmente y ya por el sexto mes ninguno de ellos experimentó mejoría en comparación con su condición inicial. Al sexto mes de tratamiento (cuadro 5) por efecto de la calaguala 32 pacientes (69.60/o) mejoraron en el rango de puntaje de \*1 a \*2, 12 pacientes permanecieron sin cambio (26.10/o) y solamente dos empeoraron en el puntaje rango de -1 a -2. Mientras que con placebo ningún paciente mejoró en el puntaje rango de \*1 a \*2 en contraste con 30 pacientes (65.20/o) cuya enfermedad permaneció sin cambio y 16 pacientes (34.80/o) que empeoraron en el puntaje rango de -1 a -2.

CUADRO No. 5

Resultado de la evaluación por el médico sobre el estado de la psoriasis al sexto mes de tratamiento con calaguala y placebo.\*

| Estado de la psoriasis  | Pacientes con Calaguala |      | Pacientes con Placebo |      |
|-------------------------|-------------------------|------|-----------------------|------|
|                         | No.                     | o/o  | No.                   | o/o  |
| Mejor (puntaje +1 a +2) | 32                      | 69.6 | 0                     | 0    |
| No cambio (puntaje 0)   | 12                      | 26.1 | 30                    | 65.2 |
| Peor (puntaje -1 a -2)  | 2                       | 4.3  | 16                    | 34.8 |

\* La probabilidad estadística de la diferencia entre el efecto de calaguala y placebo es de  $p < 0.05$ .  $X^2$ , A Test of Order in Proportions" (3).

El análisis estadístico de los resultados antes escritos presentados en los cuadros 4 y 5 y aplicando la prueba de "X<sup>2</sup>, A Test of Order in Proportions" (3) demostró una diferencia significativa entre el efecto antipsoriático de la calaguala y el placebo.

Esta diferencia ocurrió desde el primero al sexto mes de tratamiento.

## 2. Resultados de la Opinión del Paciente.

Los resultados presentados en el cuadro 6 sobre la opinión del paciente fueron similares a los encontrados por el médico: un mayor número de pacientes experimentó mejoría con calaguala comparado con placebo; el efecto terapéutico máximo con calaguala ocurrió el tercer mes y persistió hasta el sexto mes de tratamiento.

Con placebo se obtuvo un enfoque beneficioso el tercer mes pero de menor magnitud que con calaguala; dicho efecto declinó a partir del cuarto mes y al final del ciclo de 6 meses fue insignificante.

El análisis estadístico de los resultados antes descritos y presentados en el cuadro 6 y aplicando la prueba de "X<sup>2</sup>, A test of Order in Proportions" (3) demostró una diferencia significativa entre el efecto antipsoriático de la calaguala y el placebo. Esta diferencia ocurrió desde el primero al sexto mes de tratamiento.

CUADRO No. 8

Requerimiento mensual de cápsulas de calaguala y placebo para producir mejoría de la psoriasis.

| No. de cápsulas necesarias | No. de pacientes con calaguala |         |         |         |         | Promedio de pacientes en 6 meses | No. de pacientes con placebo |         |         |         |         | Promedio de pacientes en 6 meses |
|----------------------------|--------------------------------|---------|---------|---------|---------|----------------------------------|------------------------------|---------|---------|---------|---------|----------------------------------|
|                            | 2o. Mes                        | 3o. Mes | 4o. Mes | 5o. Mes | 6o. Mes |                                  | 2o. Mes                      | 3o. Mes | 4o. Mes | 5o. Mes | 6o. Mes |                                  |
| 4                          | 15                             | 18      | 19      | 16      | 18      | 17.2                             | 4                            | 6       | 5       | 7       | 5       | 5.4                              |
| 6                          | 23                             | 21      | 19      | 22      | 22      | 21.4                             | 16                           | 15      | 14      | 15      | 12      | 11.2                             |
| 8                          | 8                              | 7       | 8       | 8       | 6       | 7.4                              | 26                           | 25      | 27      | 24      | 29      | 21.0                             |

CUADRO No. 9

Resultado sobre el efecto del orden de administración de calaguala placebo y viceversa. (X<sup>2</sup> a test of order in proportions).

| CATEGORIA | PRIMERO CALAGUALA (a)   |    |    |    |    |    | DESPUES PLACEBO (a)      |     |    |    |    |    |
|-----------|-------------------------|----|----|----|----|----|--------------------------|-----|----|----|----|----|
|           | meses / total pacientes |    |    |    |    |    | meses / total pacientes. |     |    |    |    |    |
|           | 1                       | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 1                        | 2   | 3  | 4  | 5  | 6  |
| Mejor     | 19                      | 20 | 22 | 23 | 20 | 21 | 20                       | 188 | 16 | 9  | 7  | 6  |
| Igual     | 17                      | 16 | 16 | 18 | 18 | 15 | 16                       | 16  | 15 | 11 | 12 | 14 |
| Peor      | 10                      | 10 | 8  | 5  | 7  | 10 | 10                       | 12  | 11 | 26 | 27 | 26 |

  

| CATEGORIA | PRIMERO PLACEBO (b)     |    |    |    |    |    | DESPUES CALAGUALA (b)    |    |    |    |    |    |
|-----------|-------------------------|----|----|----|----|----|--------------------------|----|----|----|----|----|
|           | Meses / total pacientes |    |    |    |    |    | Meses / total pacientes. |    |    |    |    |    |
|           | 1                       | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 1                        | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  |
| Mejor     | 7                       | 8  | 5  | 6  | 7  | 5  | 21                       | 22 | 20 | 18 | 17 | 18 |
| Igual     | 12                      | 11 | 8  | 8  | 11 | 11 | 20                       | 17 | 21 | 30 | 22 | 22 |
| Peor      | 27                      | 27 | 33 | 32 | 28 | 30 | 5                        | 7  | 5  | 8  | 7  | 6  |

a) La comparación estadística de la relación primero calaguala después placebo resultó significativa a los meses 4, 5 y 6, lo cual significa que el efecto de la calaguala se prolongó hasta el 3er mes del periodo del placebo. Del 4o. mes en adelante ya no se produce este efecto.

b)

En la relación primero placebo - después calaguala hubo diferencia estadística desde el primero al sexto mes; lo cual significa que el efecto antipsoriático de la calaguala es evidente desde el 1o. al 6o. mes y que el efecto del placebo no se prolongó al periodo de tratamiento con calaguala.

- a) Primero calaguala vs. Después placebo. {Ciclo de 6 meses} {ciclo de 6 meses}
- b) Primero placebo vs. Después calaguala {ciclo de 6 meses} {ciclo de 6 meses}

El resultado no fue estadísticamente significativo al comparar los primeros tres meses de la relación primero calaguala seguido placebo, pero sí fue significativo del cuarto al sexto mes. En la comparación de la relación primero placebo seguido calaguala el resultado fue significativo desde el primero al sexto mes de tratamiento. Esto significa que cuando se administró primero calaguala y después placebo, el efecto del extracto se prolongó hasta el tercer mes del periodo del placebo (Carry Over Effect) y al comparar los de primero placebo seguido de calaguala no se demuestra ningún efecto del placebo prolongándose al periodo calaguala.

La prueba estadística empleada para los análisis anteriores fue "X<sup>2</sup>, A Test of Order in Proportions" (3).

## DISCUSION

La evaluation por el medico y la opinion del paciente mostro que la calaguala produce un efecto antipsoriatico estadisticamente significativo en comparacion con placebo (cuadro 4 y 6).

En los pacientes tratados con calaguala la mejora se inicio desde el primer mes y alcanzo el maximo al tercer mes en que alcanzo cifras de 69.60/o (cuadro 5). Estos resultados coinciden con los reportados por Corrales Padilla y colaboradores (6, 7, 8).

En los pacientes tratados con placebo se produjo una ligera y transitoria mejora durante los primeros tres meses de tratamiento (cuadro 4 y 6). Esto fue seguido de un empeoramiento gradual y al sexto mes (cuadro 5) la psoriasis habia empeorado al mismo estado que cuando se inicio el tratamiento; por ello en el cuadro 5 se reporta que ningun paciente (cero) mejoro en el puntaje de \*1 a \*2.

Como se menciona anteriormente, la dosis de calaguala y placebo fue variable dependiendo de la respuesta del paciente al tratamiento. En el cuadro 9 se puede apreciar que el promedio de pacientes que en seis meses de tratamiento necesitaron 4,6 u 8 capsulas de ambas medicinas fue el siguiente:

## CON CALAGUALA

|              |             |             |
|--------------|-------------|-------------|
| 17 pacientes | necesitaron | 4 capsulas  |
| 21 pacientes | "           | 6 capsulas. |
| 7 pacientes  | "           | 8 capsulas. |

## CON PLACEBO:

|              |             |            |
|--------------|-------------|------------|
| 5 pacientes  | necesitaron | 4 capsulas |
| 11 pacientes | "           | 6 capsulas |
| 21 pacientes | "           | 8 capsulas |

Se deduce por tanto que la dosis recomendable de calaguala es de 400 a 600 miligramos por di'a (4 a 6 capsulas diarias) y por otro lado, el menor requerimiento de calaguala para producir mejora de la psoriasis en comparacion con una mayor necesidad de placebo, constituye una evidencia mas del efecto beneficioso del extracto en comparacion con placebo. Es de hacer notar que estas dosis equivalen a 7 a 10 miligramos por kilogramo de peso para un individuo de 60 kgs de peso promedio. Esto

contrasta con estudios toxicologicos en animales en los que no se pudo encontrar la Dosis Letal 50 por via oral. Por via intraperitoneal se encontro las siguientes DL50: en ratas Wistar 2800 mg/kg. en ratones C3H 3600 mg/kg y en conejos New Zealand 3700 mg/kg. De tal manera que la dosis usada en el hombre por via oral es de 280 a 400 veces inferior a la menor de dichas DL50 por via intraperitoneal.

Ante la interrogante de cuanto tiempo persiste la mejora inducida por calaguala una vez que se discontinua el tratamiento, no se puede dar una respuesta definitiva en el presente estudio; sin embargo, en el cuadro 9 se presentan los resultados sobre el efecto del orden de administration de calaguala y placebo y se demuestra que la mejora producida por calaguala en el primer ciclo de 6 meses de tratamiento, se prolongo hasta el tercer mes del segundo ciclo de 6 meses del periodo placebo. Lo anteriormente expuesto se analizo estadisticamente mediante la prueba "X2 A Test of Order in Proportions" (3), encontrandose que entre los pacientes que tomaron calaguala primero y despues placebo, el resultado no fue significativo en la comparacion de los primeros tres meses, pero si fue significativo al comparar los meses 4,5 y 6. Esto significa que desde el punto de vista estadistico el efecto de la calaguala persistio por tres meses despues de discontinuado su uso, pero desde el punto de vista clinico y tomando en cuenta que la psoriasis tiene una evolution cronica, es probable que la mejora de pacientes ya sea inducida por medicamentos o en forma espontanea, persista por tres o mas meses por la evolution natural de la enfermedad.

Ninguno de los pacientes que participo en el estudio reporto efectos indeseables atribuibles a la calaguala. Asimismo, de los 14 pacientes que no concluyeron el estudio ninguno se ausento o retiro por efectos indeseables. Tampoco se presentaron alteraciones en los analisis clinicos de la funcion hemopoyetica, renal y hepatica.

El extracto de calaguala comparado con placebo produjo cambios significativos en los parametros farmacodinamicos: peso corporal,- frecuencia del pulso y presion arterial sistolica y diastolica.

### Discusion del Posible Mecanismo de Accion Antipsoriatico.

En el presente trabajo se partio de los hallazgos que la calaguala aumenta la sintesis y maduracion del tejido colageno y que posee efectos proanabolicos en tejidos normales y antianabolicos en tejidos anormalmente hiperproliferativos, fenomenos que ocurren en dicha enfermedad; aparte de ellos y cuando el presente estudio fue concluido, se nan reportado otros efectos que vienen a reforzar los resultados aqui presentados. Dichos efectos son los siguientes J. Vargas et, al. encontraron fuentes evidencias de que el extracto de calaguala (Anapsos) aumenta el numero de linfocitos "T" supresores en el hombre (1). Por otro lado estudios recientes demostraron que en la psoriasis hay una significativa disminucion en la actividad de dicho tipo de [infocitos (2) y aunque este mecanismo no se ha iemostrado tener una implication directa como :ausa de la psoriasis si podria ser uno de los diversos factores patogeneticos pudiendo existir un defecto idiopatico en la actividad de los linfocitos "T" supresores. Tal deficiente supresion produce:

- un aumento de la actividad de los linfocitos "B" y ello podria conducir a la production de autoanticuerpos contra antígenos cutaneos y luego a la formacion de complejos antígeno-anticuerpo, y en consecuencia a la production de factores leucocitarios y enzimas lisosomales que pueden inducir a formacion de microabcesos que son tipicos en la psoriasis. En apoyo a esta hipotesis estan los hallazgos de varios autores quienes encontraron factores leucotacticos en las escamas psoriaticas (4,5), tales factores podrian iniciar los eventos que dan lugar a dafio tisular, liberation de mas antígenos y mayor formacion de complejos inmunes. La calaguala al aumentar la actividad de los linfocitos "T" supresores podria contrarrestar los fenomenos de autoinmunidad.

En vista de las consideraciones anteriores es posible que la actividad antipsoriatica de la calaguala sea el resultado de varios mecanismos que pueden estar intimamente relacionados o no; entre ellos: aumento de la sintesis y maduracion del tejido colageno tiene un efecto proanabolico en tejidos normales y antianabolico en procesos hiperproliferativos y ademas se postula que posee una accion frenadora de

los fenomenos autoinmunologicos que pueden afectar la piel.

De todas maneras, sea cual sea el modo y el mecanismo de accion, el presente estudio comprueba la propiedad antipsoriatica demostrada en varios estudios (6, 7, 8) y que no produce efectos indeseables ni toxicos, como tampoco altera los patrones farmacodinamicos cardio-respiratorios en paciente

En virtud de lo cual el extracto de calaguala presenta como un agente antipsoriatico efectivo y seguro.

## REFERENCIAS

- 1) Vargas J., Munoz C, Osorio C, Garcia Olivares E. Anapsos, an antipsoriatic drug which increases the proportion of supressor cells in human periphoral blood. *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)*, 134C, 393 - 400.1983.
- 2) Saunder D.N., Bailin Ph. L., et al. Supressor all function in psoriasis. *Arch. Dermatol.* 116. Jan 1980.
- 3) Bradford - Hill A. X2, a test of order in proportions. *On a Short Testbook of Medical Statistics.* Ed. Hodder and Stoughton. P 156-160. 1977.
- 4) Tagami H., Ofuji S. Characterization of leukotactic factors derived from psoriatic scales. *Br. J. Dermatol.* 97: 509-518. 1977.
- 5) Tagami H., Ofuji S. Leukotactic properties of soluble substances in psoriatic scales. *Br. I. Dermatol.* 95: 1-8 1976.
- 6) Corrales Padilla H., Lainez H., Pacheco J. Polypodium leucotomos, a new agent for the management pf psoriasis. *International Journal of Dermatology*, vol 13, No. 5, pp 275-282.1974.
- 7) Corrales Padilla H., Lainez H., Pacheco J. A new agent (hudrophilic fraction of Polypodium leucotomos) for the management of psoriasis. Opening Discussion, *Proceedings of the XIV International Congress of Dermatology.* Padua - Venice. *Excerpta Medica*, Amsterdam 1972.
- 8) Corrales Padilla H., Lainez H., Pacheco J. Calagualina: su ensayo en el tratamiento de la psoriasis. *Revista Medica hondurena*, Vol. 40, No. 7, pp 253-262. 1972.
- 9) Horvath A., Tabora E. Alterations of collagen in psoriatic skin. *Dermatologica* 144:83-91. 1972.
- 10) Tabora E. Efecto de la fraccion CF4 de Polypodium leucotomos sobre el metabolismo del colageno de la rata albina. Tesis de Graduacion. Universidad Nacional Autonoma de Honduras. 1970.
- 11) Alvarado Z.N. Estudios qui'micos sobre algunos extractos de calaguala. Tesis de Graduacion. Universidad Nacional Autonoma de Honduras. 1968.
- 12) Horvath A. et al. Metabolic effects of calagualine, an anu'tumoral saponine from Polypodium leucotomos. *Nature*, Vol 214, No. 5094, pp 1256-1258. 1977.